

UNIVERSITÉ DE GENÈVE – FACULTÉ DE MÉDECINE

* SECTION OU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

* Professeur: ANDRÉ CRUCHAUD

Antigènes HLA-DRW et la sclérose en plaques

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir
le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe de Moerloose

de
Genève

Thèse N° 3685

ZURICH

ORELL FÜSSLER ARTS GRAPHIQUES SA ZURICH

1978

UNIVERSITÉ DE GENÈVE – FACULTÉ DE MÉDECINE
*SECTION OU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE
*Professeur: ANDRÉ CRUCHAUD

Antigènes HLA-DRW et la sclérose en plaques

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir
le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe de Moerloose

de
Genève

Thèse N° 3685

ZURICH
ORELL FÜSSLER ARTS GRAPHIQUES SA ZURICH
1978

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Faculté de Médecine

Doctorat en Médecine

Thèse de Monsieur *Philippe de Moerloose*, originaire de Genève, intitulée «*Antigènes HLA-DRW et sclérose en plaques*».

La Faculté de Médecine, sur le préavis du Professeur *André Cruchaud*, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 26 juillet 1978

Le Doyen: Professeur *André Cruchaud*



Tiré à part des:

Archives Suisses de Neurologie, Neurochirurgie et Psychiatrie 123, 1, 51-61 (1978)

Remerciements

Je remercie vivement le Docteur M. Jeannet qui a dirigé ce travail ainsi que le Professeur A. Cruchaud qui l'a supervisé. Ma gratitude va également à Bich Le Ngoc et à mon père pour l'aide qu'ils m'ont accordée dans la rédaction de ce texte. Enfin je suis particulièrement reconnaissant à Paola Vassalli pour sa collaboration si précieuse.

Ph. de Moerloose



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0034

Antigènes HLA-DRW et la sclérose en plaques

Par PH. DE MOERLOOSE¹, M. JEANNET¹, B. MARTINS-DA-SILVA¹,
CH. WERNER-FAVRE¹, J. ROHR² et G. GAUTHIER²

Introduction

Bien que des facteurs d'environnement soient souvent invoqués dans l'étiologie de la sclérose en plaques (*Kurtzke J. F.*, 1975), un facteur génétique semble également devoir jouer un rôle important. Cependant, aucune donnée épidémiologique (*Acheson E. D.*, 1977) ne permet d'opter avec certitude pour l'une ou l'autre hypothèse. Les récentes découvertes concernant le système majeur d'histocompatibilité (système HLA chez l'homme) ont fait naître l'espoir de découvrir un support biologique permettant de préciser l'origine génétique présumée de nombreuses maladies. L'histoire de la SEP illustre remarquablement le processus suivi dans les études portant sur la relation entre le système HLA et les maladies. Elle témoigne aussi de l'extraordinaire rapidité d'évolution des connaissances en ce domaine. Dès 1968 paraissent les premières études. Au début aucune association n'est trouvée. Une meilleure définition des antigènes HLA permet ensuite de mettre en évidence d'abord une augmentation de l'antigène A3 (*Naito et al.*, 1972), puis de B7 (*Arnason et al.*, 1972). Les travaux de *Jersild et al.* en 1973 marquent un progrès important: cet auteur en effet montre pour la première fois, à l'aide de la culture mixte lymphocytaire (MLC), qu'une maladie peut être plus étroitement liée au nouveau locus HLA-D qu'aux loci HLA-A et B. L'augmentation de A3 et B7 n'était que secondaire à celle beaucoup plus importante de HLA-DW2, ces trois antigènes étant en déséquilibre de liaison.

Il a été montré récemment (*Jones et al.*, 1975) que les lymphocytes B ont des antigènes distincts des antigènes HLA-A, B et C. Chez la souris, les gènes qui codent pour ces antigènes présents sur les lymphocytes B sont appelés Ia (Immune response associated), car ils sont identiques ou très proches des gènes qui codent pour la réponse immune à différents antigènes. Les antisera qui réagissent avec les lymphocytes B, mais pas avec les lymphocytes T, ont été groupés en différentes spécificités antigéniques appelées HLA-DRW (WHO nomenclature, 1977). Il existe une étroite relation entre ces spécificités HLA-

¹ Unité d'Immunologie de Transplantation, Hôpital Cantonal, Geneva, Switzerland.

² Département de Neurologie, Hôpital Cantonal, Geneva, Switzerland.

DRW définies sérologiquement et les spécificités HLA-DW définies par la culture mixte lymphocytaire; cependant, les tests sérologiques sont plus faciles à réaliser et leur interprétation pose moins de problèmes.

La présente étude se propose de déterminer l'existence d'une relation possible entre ces spécificités HLA-DR et la sclérose en plaques, en tenant compte de différents paramètres tels que le sexe ou l'âge des patients au moment du diagnostic, la présence d'une névrite optique, l'histoire familiale ainsi que la présence éventuelle d'anticorps froids lymphocytotoxiques.

Matériels et méthodes

Patients: Pour cette étude, 60 patients atteints de sclérose en plaques ont été considérés. Tous étaient caucasiens et non apparentés. Le diagnostic de SEP confirmée concordait avec les critères de *McDonald* et *Halliday* (1977): les patients avaient présenté au moins deux poussées de leur affection. Des lésions de deux sites (ou plus) du SNC étaient notées, lésions prédominant dans la substance blanche. Leur âge au début de la maladie variait entre 10 et 50 ans et les symptômes duraient depuis plus d'un an. 14 patients classés comme SEP probables ou possibles, d'après ces mêmes critères, n'ont pas été pris en considération. Parmi les 60 patients on comptait 37 femmes et 23 hommes, dont l'âge moyen au moment de l'étude était de 39 ans. Comme témoins, 176 donneurs de sang ainsi que des personnes du laboratoire ont été testés pour les antigènes HLA-A et B, 100 d'entre eux l'ayant également été pour les antigènes HLA-DRW.

Tests HLA: Le test classique de microlymphocytotoxicité (*Terasaki*, *McClelland*, 1964) a été utilisé pour détecter 14 antigènes HLA-A et 17 antigènes HLA-B. Pour les antigènes DRW, les lymphocytes ont d'abord été séparés par passage sur une colonne de nylon (*Werner* et al., 1977); ensuite les lymphocytes B ont été incubés avec des antisera à 20° C pendant 1 heure, puis avec du complément pendant deux heures à la même température. Pour déterminer 7 antigènes HLA-DR, 60 sera furent utilisés; certains ont été recueillis dans notre laboratoire après recherche d'anticorps chez les femmes multipares (*Vassalli* et al.), les autres ont été obtenus par échange. Ces sera ont été absorbés avec des pools de plaquettes jusqu'à ce que toute activité contre les lymphocytes T ait disparu. Au moins 5 sera montrant une bonne corrélation avec les meilleurs sera du VII Workshop International d'Histocompatibilité furent utilisés pour chaque spécificité, sauf pour l'antigène HLA-DRW6 pour lequel deux sera seulement étaient disponibles. Comme les sera réagissaient parfois de manière discordante, nous n'avons retenu comme positives pour une spécificité donnée que les cellules qui étaient lysées par au moins trois antisera sur cinq.

Anticorps lymphocytotoxiques: Les sera de 38 patients atteints de SEP ainsi que ceux de 11 patients atteints d'autres affections neurologiques et de 23 témoins ont été examinés pour rechercher des anticorps froids (15° C). L'examen comprenait un test sur 24 suspensions lymphocytaires prises au hasard. Dans ce but nous avons utilisé la méthode de Terasaki légèrement modifiée: un microlitre du sérum à tester était d'abord incubé avec un microlitre de lymphocytes (2×10^6 /ml) à 15° pendant 30 minutes puis 5 ml de sérum de lapin étaient ensuite ajoutés et l'ensemble était incubé pendant 3 heures à 15° C. Un sérum était considéré comme positif à condition d'être cytotoxique pour au moins deux des 24 cellules cibles.

Statistique: Les risques relatifs (RR) ont été calculés par la méthode de Woolf (Human genetics 1955). Le risque relatif indique le risque de développer une maladie pour les individus porteurs d'un antigène déterminé par rapport au risque couru chez ceux qui n'ont pas cet antigène. S'il n'y a pas d'association entre la maladie et l'antigène, le risque relatif est de 1. Les valeurs augmentées indiquent que les individus possédant un antigène donné ont un risque accru d'avoir la maladie. Les différences dans les fréquences antigéniques entre patients et contrôles ont été calculées par l'analyse du chi-carré. Les valeurs de p obtenues ont été corrigées par le nombre d'antigènes testés, comme le suggère Svejgaard et al. (1974) lorsqu'il s'agit d'une première observation.

Résultats

Les résultats obtenus pour les antigènes HLA-A et B figurent dans le tableau 1. Nos résultats confirment les travaux précédents (voir revue: HLA and Disease, 1977) qui indiquaient une augmentation de fréquence des antigènes A3 et B7 et une diminution de l'antigène B12. Certaines différences parfois décrites, telles que l'augmentation de A1, B8 ou B18 ou la diminution de A2 ou B15 n'ont pu être retrouvées.

Le tableau 2 donne les résultats de 7 spécificités DR analysées. Deux d'entre elles montrent des différences significatives: l'une (HLA-DRW2) était prévue d'après les résultats obtenus à l'aide de la MLC; l'autre (HLA-DRW3) est la première observation décrite à ce jour. On constate que 46 des 60 SEP (76,7%) par rapport à 43 des 100 témoins (RR 4,4; $p < 0,0005$) sont positifs pour l'un ou l'autre de ces antigènes DRW2 ou DRW3. En comparant l'apparition simultanée chez un même individu des antigènes A3-B7 ou B7-DRW2 ou A3-B7-DRW2, on remarque essentiellement une augmentation de B7-DRW2 (33% des patients comparé à 14% des témoins, $p < 0,005$) ce qui laisserait envisager deux possibilités: la première est que s'il existe un gène de susceptibilité à la SEP dans la région HLA, celui-ci est situé plus près de D que de A, ce qui confirme

Tableau 1

	Patients: 60		Témoins: 176	
A1	13	(21,7 %)	38	(21,6%)
A2	21	(35,0 %)	76	(43,2%)
A3	26	(43,3 %)	50	(28,4%) ¹
AW23	2	(3,33%)	7	(4,0%)
AW24	7	(11,7 %)	32	(18,2%)
AW25	2	(3,3 %)	7	(4,0%)
AW26	5	(8,3 %)	13	(7,4%)
A11	13	(21,7 %)	30	(17,1%)
A28	3	(5,0 %)	17	(9,7%)
A29	2	(3,3%)	12	(6,8%)
AW30	6	(10,0 %)	12	(6,8%)
AW31	4	(6,7 %)	11	(6,3%)
AW32	6	(10,0 %)	12	(6,8%)
AW33	1	(1,7 %)	5	(2,8%)
B5	9	(15,0 %)	28	(15,9%)
B7	22	(36,7 %)	39	(22,2%) ²
B8	13	(21,7 %)	30	(17,1%)
B12	6	(10,0 %)	50	(28,4%) ³
B13	3	(5,0 %)	8	(4,6%)
B14	6	(10,0 %)	15	(8,5%)
B18	4	(6,7 %)	17	(9,7%)
B27	4	(6,7 %)	14	(8,0%)
B15	12	(20,0 %)	28	(15,9%)
BW38	1	(1,7 %)	9	(5,1%)
BW39	2	(3,3 %)	8	(4,6%)
BW17	1	(1,7 %)	13	(7,4%)
BW21	2	(3,3 %)	9	(5,1%)
BW22	5	(8,3 %)	7	(4,0%)
BW35	14	(23,3 %)	34	(19,3%)
B37	3	(5,0 %)	7	(4,0%)
B40	4	(6,7)	21	(11,9%)

¹ RR 1,93; X² 4,49; p < 0,05² RR 2,03; X² 4,81; p < 0,05³ RR 0,28; X² 7,60; p < 0,01

le travail de *Opelz* et al. (1977) et la seconde est que non seulement les antigènes A3 B7 DRW2 pris séparément, mais aussi l'haplotype B7 DRW2 peuvent être associés avec la maladie. L'antigène B12, très diminué, est en déséquilibre de liaison avec DRW7. Celui-ci s'avère également diminué mais non significativement. L'antigène DRW4 est aussi diminué; en poolant ces deux antigènes qui donnent parfois des réactions croisées, on constate une diminution significative chez les patients (33%) par rapport au groupe témoin (55 %); p < 0,01.

Tableau 2

	Patients: 60		Témoins: 100	
DRW1	14	(23,3%)	19	/ 100
DRW2	36	(60,0%)	34	/ 100 ¹
DRW3	21	(35,0%)	12	/ 100 ²
DRW4	9	(15,0%)	24	/ 100
DRW5	15	(25,0%)	19	/ 100
DRW6	10	(16,7%)	18	/ 100
DRW7	11	(18,3%)	31	/ 100

¹ RR 2,91; X² 10,02; p < 0,005² RR 3,95; X² 11,23; p < 0,001

Age au moment du diagnostic: L'âge moyen lorsque le diagnostic a été posé pour la première fois était de 29,7 ans (entre 13 et 49 ans). La répartition des antigènes HLA-A3, B7, DRW2 et DRW3 figure dans le tableau 3. On constate une certaine diminution de l'antigène DRW3 chez les patients dont la maladie s'est manifestée plus tardivement; cependant, le collectif de chaque tranche d'âge est trop petit pour permettre une conclusion définitive.

Tableau 3

Distribution de certains antigènes en fonction de l'âge au moment du diagnostic

Age	No	A3	B7	DRW2	DRW3
10-19	10	3 30,0%	4 40,0%	5 50,0%	6 60,0%
20-29	19	9 47,4%	4 21,1%	10 52,6%	8 42,1%
30-39	23	9 30,1%	12 52,2%	17 79,2%	6 26,1%
40-49	8	5 62,5%	2 25,0%	4 50,0%	1 12,5%
	60	26/60 43,3%	22/60 36,7%	36/60 60,0%	21/60 35,0%

Névrite optique: Aucune différence significative dans la répartition des antigènes HLA n'a été observée, que les patients présentent (42 des 57 cas documentés; 73,7 %) ou non (15/57; 26,3 %) une névrite optique.

Histoire familiale: Elle est connue chez 50 patients: neuf d'entre eux (18 %) ont un parent affecté. A l'exception d'un seul, tous sont soit DRW2, soit DRW3, soit les deux simultanément. Un travail est en cours pour analyser la ségrégation des haplotypes dans ces familles.

Anticorps froids lymphocytotoxiques: Comme le montre le tableau 4, aucune différence notable n'a été trouvée dans les trois groupes étudiés quant à la pré-

Tableau 4
Anticorps lymphocytotoxiques

Groupes	Individus testés	Individus positifs pour les anticorps froids	
SEP	38	10	(26%)
Autres patients neurologiques	11	3	(27%)
Témoins	23	4	(17%)

Aucune association significative n'a été trouvée entre la présence d'anticorps froids et les antigènes HLA-DR.

sence d'anticorps froids lymphocytotoxiques. Nous n'avons d'autre part pu mettre en évidence une relation entre ces anticorps et la typisation HLA-DR des groupes étudiés.

Discussion

Il existe une forte présomption que la susceptibilité génétique à la SEP soit due à un ou plusieurs gènes situés dans le système majeur d'histocompatibilité (MHS). Les associations positive avec les antigènes A3 et B7 et négative avec l'antigène B12 sont en effet bien établies et notre travail les confirme. Les résultats de *Jersild* et d'autres auteurs utilisant la technique de culture mixte lymphocytaire suggèrent que les gènes de susceptibilité à la SEP sont plus proches du locus D que du locus B. Chez l'homme, il semble probable que les antigènes des lymphocytes B (HLA-DR) soient codés par un locus identique ou très voisin du locus codant pour les spécificités HLA-D, définies par la MLC. Des travaux récents (*Winchester* et al., 1975; *Wernet*, 1976; *Compston* et al., 1976) ont pu déterminer des associations très étroites entre la maladie et les antisera réagissant avec les lymphocytes B. *Terasaki* et al. (1976) en particulier, ont montré l'augmentation d'un groupe antigénique défini par 5 antisera et ils ont observé que DW2 (défini par la MLC) était inclus entièrement dans ce groupe. Nos données, utilisant également une approche sérologique de ce locus, confirment l'association avec l'antigène HLA-DRW2, association plus forte que celle observée avec les antigènes A3 et B7. Dans le groupe témoin, le déterminant HLA-DRW2 est associé préférentiellement avec B7 qui à son tour est lié plus souvent que ne le voudrait le hasard avec A3. On parle de déséquilibre de liaison, trait caractéristique du système HLA. Il semble donc que l'augmentation de fréquence de A3 et B7 ne soit que secondaire à celle de DRW2, bien que nos données laissent supposer que l'association B7-DRW2 joue un rôle également. Il est intéressant de noter que ces trois antigènes (A3, B7 et DRW2)

sont surtout fréquents dans les populations (Nord de l'Europe par exemple) où la SEP a l'incidence la plus élevée. L'observation que les personnes de races non-susceptibles développent rarement une SEP, même s'ils résident dans des zones à haut risque, est en faveur d'une hypothèse génétique: cependant, les études des populations migrantes donnent de nombreux résultats contradictoires (*Acheson, 1977*).

Bertrams et Kuwert (1976) avaient noté une augmentation des antigènes A1, A3, B7 et B8 et avaient émis l'hypothèse que A1, B8 pouvaient être plus fréquemment observés chez les SEP que chez les témoins. *Grosse-Wilde et al. (1977)* dans une étude à l'aide de la MLC, avaient décrit d'autre part une augmentation des antigènes DW2 et DW3; cependant, lors d'une étude sérologique ultérieure (*Bertrams et al. 1977*) le même groupe n'avait pas trouvé une augmentation du DRW3.

L'incidence élevée de cet antigène dans notre travail paraît donc un fait nouveau, qui pourrait être mis en rapport avec les travaux antérieurs décrivant une augmentation de A1 et B8, ces trois antigènes étant en déséquilibre de liaison (Histocompatibility Testing, sous presse). Afin d'exclure la possibilité que cette association soit due au hasard, *Svejgaard et al. (1974)* suggèrent, comme pour toutes les premières associations décrites, de multiplier la valeur de p par le nombre d'antigènes testés (38 en tout); le p ainsi obtenu dans notre travail reste significatif même après cette correction ($p < 0,04$).

Parmi les 60 patients qui ont fait l'objet de cette étude, 14 seulement (23,3 %) ne sont ni DRW2 ni DRW3. La présence de ces deux antigènes n'est donc pas une condition absolument nécessaire pour développer la maladie. Comme pour les antigènes B8 et B18 dans le diabète juvénile (*de Moerloose et al., 1978*) il semble que le fait de posséder simultanément les antigènes DRW2 et DRW3 augmente le risque relatif (RR: 5,71) de développer une SEP.

Il est bien connu qu'environ 10 % des patients atteints de SEP ont un parent également touché par l'affection (*Editorial Lancet, 1976*). Ceci peut dépendre de facteurs génétiques, mais peut aussi s'expliquer par le fait que les membres d'une famille ont plus de chance de partager le même environnement. Des 9 patients qui ont une histoire familiale, un seul n'est ni DRW2 ni DRW3; des études de familles seront nécessaires pour voir si des gènes de susceptibilité ségrègent avec les antigènes HLA.

Nous avons tenté de déterminer si les SEP associées à DRW2 avaient un comportement différent de celles associées à DRW3 ou à d'autres antigènes DR: aucune différence significative n'a été observée quant au sexe, à l'âge, aux nombres d'épisodes neurologiques ou à la présence d'une névrite optique. Seul a pu être observée une diminution de l'antigène DRW3 chez les individus dont l'âge au moment du diagnostic de leur maladie était plus avancé.

Il est difficile d'expliquer la diminution de fréquence de B12 uniquement par un phénomène compensateur dû à l'augmentation de B7. De même pour les antigènes DR, on remarque une diminution de fréquence de DRW4 et DRW7. Puisque les spécificités DR appartiennent à un même locus (i.e. qu'il n'y a pas plus de deux spécificités DR par individu) on peut s'attendre à ce qu'une augmentation de DRW2 et de DRW3 résulte en une diminution des autres spécificités alléliques. Au delà du phénomène compensateur éventuel, il est intéressant de noter que DRW7 est en déséquilibre avec B12 (Histocompatibility Testing, 1978) et que DRW4 et DRW7 donnent des réactions croisées. Il est possible qu'il existe un effet protecteur de ces antigènes.

Une augmentation de la fréquence des anticorps lymphocytotoxiques avec un maximum d'activité *in vitro* à 15° a été décrite récemment dans la SEP (Schocket et al., 1977). Cependant nous n'avons trouvé aucune différence dans la fréquence de ces anticorps froids parmi les trois groupes investigués (SEP, autres maladies neurologiques, témoins). De plus nous n'avons pas trouvé d'association entre ces anticorps et les antigènes HLA-DRW2 et DRW3 chez les patients atteints de SEP.

Un des grands problèmes que pose la SEP pour la médecine est celui d'établir un diagnostic précoce. Il est souvent difficile de déceler au début de la maladie des lésions d'au moins deux sites séparés du système nerveux central et l'évolution clinique fait défaut pour écarter d'autres diagnostics. Les potentiels évoqués ainsi que l'augmentation d'une IgG oligoclonale dans le liquide céphalo-rachidien permettent d'étayer le diagnostic, mais ils ne sont pas spécifiques. A notre avis la connaissance des antigènes HLA-DR apporte pour l'instant une information du même ordre: elle permet de renforcer la présomption de SEP, mais n'est en tout cas pas spécifique. Ces marqueurs génétiques peuvent donc être utilisés uniquement comme moyens d'appoint. Il est évident que beaucoup de patients atteints de SEP n'ont ni les antigènes HLA-DRW2, ni DRW3 et que très peu d'individus possédant ces antigènes développent une SEP.

Cependant, les résultats obtenus avec les antigènes HLA-DR ont un intérêt considérable. Ils tendent à supporter l'origine génétique de la maladie. Parmi les différents mécanismes invoqués, trois semblent être favorisés par nos résultats. Le premier est qu'il existe plusieurs mécanismes génétiques et que chacun peut relever d'un gène différent. Une autre possibilité est que, pour devenir cliniquement manifeste, la SEP dépend de plusieurs gènes à la fois; un ou plusieurs de ces gènes peut être associés au MHS. La troisième possibilité est que les gènes liés au système HLA jouent un rôle en interaction avec des facteurs d'environnement. Chez la souris, il y a de bonnes évidences que la reconnaissance des antigènes, y compris celle des virus, implique une association entre l'antigène et les produits du MHS (Doherty et Zinkernagel, 1975). Selon la molé-

cule HLA du patient, la combinaison aboutissant à un processus pathologique se fera ou non. Certains (*Caspary*, 1977) ont invoqué une origine auto-immune de la maladie et l'augmentation de l'antigène HLA-DRW3, souvent associé à des processus auto-immuns (*Dausset* 1977), pourrait appuyer cette hypothèse.

L'augmentation de fréquence de certains antigènes HLA-DR permet aussi de comprendre certains phénomènes, tels par exemple l'augmentation des anticorps anti-rougeole chez les sujets atteints de SEP. Comme les gènes d'histocompatibilité et de réponse immune (Ir chez la souris) sont liés génétiquement, les antigènes HLA-DR peuvent être considérés comme des marqueurs qui reflètent la capacité déterminée génétiquement de répondre à un antigène donné. Les titres élevés d'anticorps anti-rougeole chez les patients ne reflètent probablement que l'augmentation de DW2, puisqu'il a été montré que les individus possédant cet antigène ont des titres plus élevés d'anticorps anti-rougeole (*Antel et Arnason*, 1978).

Conclusion

Les hypothèses sur la pathogenèse de la SEP demeurent nombreuses, cependant la plupart convergent actuellement vers une étiologie virale ou immune chez des individus génétiquement prédisposés. Le système HLA a permis pour la première fois de donner une base génétique objective à cette affection. Notre étude suggère que, comme pour le diabète juvénile, deux gènes de susceptibilité liés au système majeur d'histocompatibilité, pourraient intervenir. Cependant 14 patients ne sont ni DRW2, ni DRW3; il est par conséquent possible qu'une autre spécificité DR non détectée avec les sera disponibles soit impliquée ou que d'autres gènes situés au dedans ou en dehors du système majeur d'histocompatibilité jouent un rôle important.

Résumé

Des études antérieures de patients atteints de sclérose en plaques ont établi l'existence d'une association positive avec les antigènes HLA-A3 et B7 et négative avec B12. Ces observations ont été confirmées. De plus, une association plus marquée a été observée avec deux antigènes récemment identifiés, DRW2 et DRW3, présents sur les lymphocytes B et étroitement liés au locus HLA-D. Aucune relation n'a été trouvée entre la présence d'anticorps froids lymphocytotoxiques et ces deux spécificités. Ces résultats suggèrent que deux gènes de la région HLA-DR jouent un rôle dans la pathogenèse de la sclérose en plaques.

Zusammenfassung

Frühere Untersuchungen an Patienten mit multipler Sklerose haben eine positive Beziehung zwischen multipler Sklerose und den Antigenen HLA-A3 und B7 sowie eine negative Beziehung mit dem Antigen B12 aufgezeigt. Diese Ergebnisse wurden bestätigt. Zusätzlich wurde eine ausgeprägte Beziehung mit zwei kürzlich aufgefundenen Antigenen der B-Lymphozyten festgestellt, nämlich DRW2 und DRW3, die in enger Beziehung zum HLA-D-Locus stehen. Zwischen der Anwesenheit kalter lymphozytotoxischer Antikörper und diesen beiden Spezifitäten wurde kein Zusammenhang gefunden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass zwei Gene des HLA-DR-Abschnitts in der multiplen Sklerose eine Rolle spielen.

Summary

Previous studies of multiple sclerosis patients showed the existence of a positive association between multiple sclerosis and HLA-A3 and B7, as well as a negative association with B12. These observations have been confirmed. In addition, a more marked association has been observed with two recently identified B-cell antigens, DRW2 and DRW3, closely related to HLA-D locus. The presence of cold lymphocytotoxic antibodies was found to bear no relationship with those two specificities. These results suggest that two genes of the HLA-DR region may play a role in the pathogenesis of multiple sclerosis.

Références

- Acheson E.D.: Epidemiology of multiple sclerosis. *Brit. Med. Bulletin* 33, 9-14 (1977). - Antel J., Arnason B.G.: Pathogenesis of multiple sclerosis. *Euro. J. clin. Invest.* 7, 461-463 (1977). - Arnason B.G., Fuller T.C., Lerich J.R. and Win H.J.: Leucocyte antigens (HLA) in multiple sclerosis. IV International Congress Transplantation Society. Abstract (1972). - Bertrams H. and Kuwert E.: Association of histocompatibility haplotype HLA-A3-B7 with multiple sclerosis. *J. Immunol.* 117, 1906-1912 (1976). - Bertrams H., Grosse-Wilde H., Wernet P., Opferkuch W., Schuppien W., Luboldt W. and Kuwert E.: Histocompatibility determinants in multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 10, 190 (1977) (Abstract). - Caspary E.A.: Humoral factors involved in immune processes in multiple sclerosis and allergic encephalomyelitis. *Brit. Med. Bulletin* 33 50-54 (1977). - Compston D.A.S., Batchelor J.R., McDonald W.I.: B-lymphocyte alloantigens associated with multiple sclerosis. *Lancet* ii, 1261-1265 (1976). - Dausset J., Svejgaard A.: HLA and Disease, First Edition Copenhagen, Munksgaard 108-119 (1977). - Dausset J.: Le système HLA et les maladies. *La Recherche* 77, 335-343 (1977). - Doherty P.C., Zinkernagel R.M.: A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet* i, 1406-1409 (1975). - Editorial. multiple Sclerosis. *Lancet* i, 129-131 (1976). - Grosse-Wilde H., Bertrams J., Schuppien W., Netzel B., Ruppelt W. and Kuwert E.: HLA-D Typing in 111 multiple sclerosis patients: distribution of four HLA-D alleles. *Immunogenetics* 4, 481-488 (1977). - Histocompatibility Testing 1977, Bodmer W., Munksgaard, Copenhagen: In press 1978. - Jersild C., Fog T., Hansen G., Thomsen M., Svejgaard A., Dupont B.: Histocompatibility determinants in multiple sclerosis with special reference to clinical course. *Lancet* ii, 1221-1225 (1973). - Jones E.A., Goodfellow P.N., Bodmer J., Bodmer W.: Serological identification of HLA-linked human "Ia-Like" antigens. *Nature* 650-652 (1975). - Kurtzke J.F.: A reassessment of the distribution of multiple sclerosis (Two parts). *Acta Neurol. Scand.* 51, 110-136, 137-157 (1975). - McDonald W.I., Halliday A.M.: Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Brit. Med. Bulletin* 33, 4-8 (1977). - de Moerloose P., Jeannel M., Bally G., Raffoux C., Pointel J.P., Sizzenko P.: HLA and DRW antigens in insulin dependent diabetes. *Brit. Med. J.* 1, 824-825 (1978). - Naito S., Namerow N., Mickey M.R. and Terasaki P.I.: Multiple sclerosis: Association with HLA-A3. *Tissue Antigens*, 2, 1-4 (1972). - Opelz G., Terasaki P.I., Myers L., Ellison G.D., Ebers G., Zabriskie J., Werner H., Kempe H. and Sibley W.: The Association of HLA-antigens A3, B7 and DW2 with 330 multiple sclerosis patients in the United States. *Tissue Antigens* 9, 54-58 (1977). - Schocket A., Werner H., Walker J., McIntosh K. and Kohler P.: Lymphocytotoxic antibodies in multiple sclerosis. *Clin. Immunol. Immunophol.* 7, 15-23 (1977). - Svejgaard A., Jersild C., Staub-Nielsen L. and Bodmer W.F.: HLA antigens and Disease. Statistical and Genetical considerations. *Tissue Antigens* 4, 95 (1974). - Terasaki P.I., McClelland J.D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins.

Nature 204, 998-1000 (1964). – *Terasaki P.I., Park M.S., Opelz G., Ting A.*: Multiple sclerosis and high incidence of a B Lymphocyte antigen. Science 193, 1245-1247 (1976). – *Vassalli P., Jeannet M., de Moerloose P., Chardonnens X.*: A screening program for anti-DR typing reagents. Soumis pour publication. – *Werner C., Klouda P., Correa M.C., Vassalli P. and Jeannet M.*: Isolation of B and T lymphocytes by nylon fiber columns. Tissue Antigens 9, 227-229 (1977). – *Wernet P.*: Human Ia-type alloantigens: Methods of detection aspects of chemistry and biology, markers for a disease status. Transpl. Review 30, 271-298 (1976). – *W.H.O.* Nomenclature for factors of the HLA-system. Tissue Antigens 11, 81-96 (1978). – *Winchester R.J., Ebers G., Fu S., Espinosa L., Zabriskie J. and Kunkel H.G.*: B-cell alloantigen Ag 7a in multiple sclerosis. Lancet 2, 814 (Letter), (1975). – *Woolf B.*: On estimating the relation between blood group and disease. Ann. Hum. Genetics 19, 251-253 (1955).

Adresse de l'auteur :

Ph. de Moerloose

Unité d'Immunologie de Transplantation

Hôpital Cantonal

1211 Genève 4

